

Supraaorticus erek minimálinvazív endovascularis terápiája

Doktori tézisek

Dr. Paukovits Tamás Mirkó

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Bérczi Viktor, egyetemi tanár, az MTA Doktora

Dr. Hüttl Kálmán, egyetemi tanár, PhD

Hivatalos Bírálók:

Dr. Nagy Endre, egyetemi docens, PhD

Dr. Vastagh Ildikó, egyetemi adjunktus, PhD

Szigorlati Bizottság Elnöke: Dr. Szabó Zoltán, professzor emeritus,
PhD,

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Jámbor Gyula, főorvos, PhD

Dr. Rudas Gábor, egyetemi docens, PhD

**Budapest
2013**

Bevezetés

A proximalis arteria carotis communis (pACC) alatt definíció szerint az ACC eredésétől a carotis bifurcatióig tartó szakaszt értjük. Az arteria anonyma (AA) az aortából eredő, majd a jobb ACC-re és jobb arteria subclaviára oszló érszakasz. A pACC és az AA léziók meglehetősen ritkák. Az arteria carotis interna (ACI) szűkületek az összes nagyér eredetű ischaemiás agyi esemény megközelítően 40%-át adják, míg a pACC szűkületek az összes ischaemiás cerebrovascularis történés csupán 1-2%-áért tehetők felelőssé. A bizonyíthatóan az AA-ból származó embolusok megközelítőleg 0,5%-ban okoznak TIA-t vagy stroke-ot. A léziók ritkaságára tekintettel nem meglepő, hogy a pACC, illetve az AA intervenciókra nem áll rendelkezésre evidencia alapú ajánlás, ezért az intervenciók radiológusok és érsebészek csupán kis esetszámú, többségükben arteria subclavia és arteria vertebralis (AV) intervenciókat is tartalmazó kevert betegállományú beszámolók útmutatásaiból tájékozódhatnak. Nem áll rendelkezésre adat a pACC, vagy az AA stenosis vagy occlusív lézió kezelés nélküli lefolyására, ahogyan nem készült eddig tanulmány a konzervatív terápia kimenetéről

sem. Messzemenő következtetés ezért az eddigi irodalmi adatokból elővigyázatossággal vonható le csupán.

Célkitűzés

Az arteria carotis communis terápiája és utánkövetése

Célul tűztük ki, hogy nemzetközi viszonylatba helyezve a napjainkig készült legnagyobb esetszámú retrospektív tanulmányt készítsünk a pACC léziók terápiájáról, amelyben megvizsgáljuk a pACC percutan transluminaris angioplastica (PTA) és stent implantációval kombinált angioplastica sikerességét, biztonságosságát és effektivitását. Az eddig közöltekénél jóval nagyobb esetszámból adódóan tanulmányunk vezérfonalat nyújthat az intervenciós radiológusoknak és érsebészeknek terápiájuk megválasztása során.

Az arteria anonyma terápiája és utánkövetése

Tanulmányunk megtervezésénél célul tűztük ki az elmúlt évtizedben végzett AA stent beültetés nélkül, illetve stent beültetéssel kiegészített minimálinvazív endovascularis terápiájának analízisét, illetve betegcsoport adatainak összevetését a szintén klinikánkon készült nagy esetszámú, 19 év tapasztalatát felölelő tanulmány adataival. Célunk volt

megalkotni egy nemzetközi irodalomban eddig páratlan esetszámú retrospektív analízist, amelyben a beavatkozás primer technikai és neurológiai sikerességét és biztonságosságát vizsgáljuk.

Módszerek és betegek

A proximalis arteria carotis communis intervenciók retrospektív analízisének módszerei

Betegcsoportunkat a Semmelweis Egyetem Ér-, és Szívsebészeti Klinikáján 1994 január elseje és 2006 december 31. (156 hónap) között pACC intervención átesett beteg alkotta. A betegcsoportba kerülés feltétele a megkísérelt beavatkozás volt. Retrospektív analízisünk 147 beteg 153 beavatkozását foglalja magában. A 153 lézió 128 (83,7%) ostialis szűkületből és 25 (14,4%) proximalis ACC elváltozásból állt. Három betegünknel (2%) hosszú szakaszú, tehát mind a szájadékot, mind pedig proximalis érszakaszt elfoglaló szűkület állt fenn. Az átlagos átmérőre vonatkoztatott szűkület értéke 81,5% volt. 121 beavatkozást (79,1%) végeztünk a bal pACC-n, míg 32 esetben (20,9%) a jobb ér intervenciójára került sor.

Betegcsoportunk átlagéletkora 60,6 év, legfiatalabb betegünk 21 éves, míg a legidősebb 83 éves volt. A csoportban 76 férfi

és 71 nőbeteg beavatkozására került sor. Az érelváltozások etiológiájukra tekintettel többségükben atheroscleroticus léziók voltak, tíz betegünknel (6,5%) irradiáció miatt keletkezett szűkület intervencióját végeztük, míg egy betegünknel (0,65%) Takayasu-arteritis okozta a beavatkozást indokló elváltozást. A komorbiditásokra tekintettel 104 betegünk (70,7%) volt hypertensiv, 30 beteg (20,4%) diabeteses, 59 (40,1%) szenvedett hyperlipidaemiában és 34 személy (23,1%) dohányzott. Ischaemiás szívbetegség 35 beteg (23,8%) anamnézisében szerepelt. Negyven (27,2%) betegünknel alsóvégtagi atheroscleroticus szűkület tünetei is fennáltak.

Betegcsoportunkban 46 symptomaticus és 101 tünetmentes beteg volt megtalálható. Az asymptomaticus csoportban 57 betegnek ellenoldali carotis tünete volt, míg 44 beteg teljesen tünet-, és panaszmentes volt. A tünetes betegcsoport panaszait 9 esetben ipsilateralis amaurosis fugax (6,1%), 27 betegnél (18,4%) hemisphericalis tünet, illetve 10 aphasia (6,8%) alkotta. Az asymptomaticus csoportba sorolt betegeinknél contralateralis amaurosis fugax 6 esetben (4,1%), dysarthria 2 esetben (1,4%), contralateralis hemisphericalis tünetek 25 esetben (17%), subclavian steal szindróma 9 esetben (6,1%), visszatérő ájulás 2 esetben (1,4%), 13 esetben pedig ellenoldali aphasia (8,8%) került diagnosztizálásra.

Primer intervencióinkkal egyidejűleg fellelt 50%-ot meghaladó supraaorticus szűkület 124 esetben (81%) volt kimutatható.

A beavatkozásokat egy eset (0,7%) kivételével femoralis punctióból hajtottuk végre. A beavatkozás lezárásaként diagnosztikus angiográfia készült. Technikailag sikeresnek azt a beavatkozást tekintettük, amelynél 30%-nál kisebb residuais stenosis állt fenn a beavatkozás végén. Stentet 108 esetben (70,6%) implantáltunk. Neuroprotektív eszköz 16 esetben (10,5%) került felhasználásra. Betegünk többsége a beavatkozást követő napon távozott Intézetünkől, ezt követően 1, 3, 6 és 12 hónap után jelentkeztek kontrollra. Follow-up során releváns komplikációnak értékeltünk ipsilateralis TIA vagy stroke fellépését, illetve halál bekövetkeztét. Regisztráltuk a beavatkozástól független, cardialis és daganatos megbetegedés eredetű halálokat is. TIA, stroke vagy halál bekövetkeztét az esemény időpontja szerint három osztályba soroltuk: beavatkozás alatti vagy közvetlenül utáni (48 órán belüli), perioperatív (30 napon belüli) illetve későbbi follow-up során bekövetkező esemény. Az intervenciót követően a dohányzás elhagyását és a háziorvosnál történő rendszeres koleszterinszint és vérnyomás mérést ajánlottunk. Összeségében 115/147 betegnél (78,2%) állt rendelkezésre utánkövetési adat, a sikeres endovascularis

beavatkozások számára vetítve ugyanez az arány 120/153 (78,4%). A leghosszabb utánkövetési idő 7 év (84 hónap), az átlagos utánkövetési idő 24,7 hónap volt.

A primer nyitvamaradási arányként az elsődleges beavatkozások után adott idővel nyitva lévő erek arányát értettük, míg szekunder nyitvamaradási arányt az újbóli, tehát re-PTA-n átesett léziók nyitvamaradási arányaként definiáltuk. Kaplan-Meier analízist végeztünk a primer és szekunder nyitvamaradási arány kiszámításához, míg a stentek és a stentbeültetés nélküli PTA intervenciók nyitvamaradási arányának különbségét Log-Rank teszttel vizsgáltuk.

Az arteria anonyma intervenciók retrospektív analízisének módszerei és az intervenciók kivitelezése

Retrospektív analízisünket a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján végeztük 2000 és 2009 közötti kohort tanulmányként. Összesen 72 beteg, - amely csoport 39 (54,2%) nőből és 33 (45,8%) férfiből állt - 77 intervenciójára került sor ebben az időszakban. Betegeink átlagéletkora 56,6 (28-82) év volt. A társbetegségeket tekintve 25 (34,7%) betegnek volt megelőzően lezajlott szívinfarktusa, 47 betegnek (65,3%) volt magas vérnyomása (amely diagnózist a diastolés nyomás 90 Hgmm feletti érténél alkalmaztunk), 13 beteg

(18,6%) II. típusú diabetes mellitusban szenvedett, 30 (41,7%) beteg volt hyperlipidaemiás (definíciónk szerint ezt a diagnózist 5,2 mmol/l érték feletti összkoleszterinszintnél állítottuk fel), 36 betegünknel (50%) találtunk alsó végtagi tünetekhez vezető atherosclerosist, 33 (45,8%) betegünk dohányzott. Intervenciót tünetes betegeken végeztünk, illetve azon tünetmentes egyéneknél, akiknél egyéb indokból elvégzett diagnosztikus képalkotó vizsgálat klinikailag szignifikáns AA szűkületet, vagy occlusiót igazolt. Tünetes lézió 58 (75,3%) betegnél állt fenn, amely 16 (20,8%) hemisphericalis sensoros, vagy motoros deficitből, 8 (10,4%) amaurosis fugaxból, 40 (52%) felsővégtagi claudicatióból és 28 (36,4%) szédülésből tevődött össze. CDS vizsgálat 14 (18,6%) betegnél diagnosztizált retrograd áramlást a jobboldali AV-ban. A stenosisok százalékos mérését a NASCET elveknek megfelelően végeztük. A léziók 7 (9,1%) occlusióból, 9 (9,1%) subocclusív szűkületből, és 61 (79,2%) szignifikáns (>60%) AA stenosisból álltak. A diagnosztikus angiográfia 13 (16,9%) esetben igazolt egyéb supraaorticus szűkületet, amelyek indokoltságuk esetén a primer AA intervencióval együlésben kerültek megoldásra. Utánkövetési vizsgálatunkra a 6. és 12. postoperatív héten, illetve a beavatkozást követő 6. hónapban került sor, majd ezt követően évente. A kontrollvizsgálatok során az AA-t nyitottak

tekintettük, amennyiben a két felső végtag közötti vérnyomáskülönbség kevesebb volt, mint 30 Hgmm, a pulzus mindkét oldalon tapintható volt, az AV-ban pedig mindkét oldalon antegrad áramlás volt igazolható. A restenosist 30 Hgmm-nél nagyobb felsővégtagi vérnyomáskülönbségként, az AV-ban fellelhető retrográd áramlásként és/vagy 50%-nál nagyobb érvolumen szűkület kimutatásakor definiáltunk. Statisztikai analízisünkben a primer és szekunder nyitvamaradási arány kiszámolásához Kaplan-Meier módszert, míg a nyitvamaradási arányok különbségének vizsgálatára Log-Rank tesztet használtunk.

Eredmények

A proximalis arteria carotis communis percutan intervenciók eredményei

Primer technikai sikerről 151/153 esetben számolhattunk be (98,7%). A két sikertelen PTA eset egyikében a lézió a vezetődrót számára átjárhatatlannak bizonyult, míg a másik esetben a ballon dilatációját kellett felfüggeszteni a beavatkozás közben kialakult ipsilateralis TIA miatt.

Periprocedurális komplikációkat tekintve, nem történt intervencióval összefüggésbe hozható halálozás. A kórházi

tartózkodás alatt 8 neurológiai szövődmény (5,2%) történt: 3/153 (2%) hemisphericalis tüneteket okozó ipsilateralis major stroke a beavatkozás időtartama alatt, 3/153 ipsilateralis és 1/153 contralateralis TIA, a beavatkozást követő négy órán belül. Egy esetben (0,7%) rövid idejű, átmeneti intenzív szédülésről számolt be a beavatkozáson átesett beteg. Nyolc punctiós szövődmény (5,2%) történt, négy közülük sebészi revíziót igényelt. Cardialis komplikációk két esetben (1,4%) léptek fel: egy esetben dyspnoéhoz vezető akut bal szívfél elégtelenség lépett fel, a másik esetben bradycardia epizódot jegyeztünk fel. A periproceduralis stroke/halálozás arány értéke 2%-os, míg a 30 napos stroke/halálozás arány 2,5%-os (3/120) értéket mutatott.

Utánkövetéses vizsgálataink során rutinszerűen végzett color duplex scan (CDS) 11/115 esetben (9,6%) mutatott ki 50%-ot meghaladó restenosiszt. Két betegünknel 51%-69% közötti szűkület, 6 betegünknel 70% és 99% közötti stenosis, míg 3 betegünknel occlusió gyanúját keltette a carotis ultrahang.

A diagnosztikus angiographia 1 esetben igazolt 50% és 59% közötti stenosiszt, míg 6 esetben 60% és 99% közötti szűkület igazolódott. Mind a hét restenosis az asymptomatic betegcsoportban került kimutatásra. Sikeres rePTA-t hat szignifikáns restenosis esetében végeztünk. A rePTA-n átesett betegeink közül háromnál az intervenciót követő 14., 16., és

18. hónapban végzett CDS restenosis gyanúját keltette. Két esetben 70% alatti, nonszignifikáns stenosis igazolódott, míg egy betegnél szignifikáns restenosis került kimutatásra.

Az utánkövetés során végzett neurológiai vizsgálatok eredményei szerint két aszimptomatikus betegünk vált tünetessé: egyiküknél 19 hónappal az intervenció után alakult ki contralateralis TIA, míg másik betegünk 52 hónappal a beavatkozás után kapott contralateralis minor stroke-ot. A primer nyitvamaradási arány $97,9\% \pm 2,1\%$ 1 éves utánkövetésnél, $82,0\% \pm 7,1\%$ 4 évnél és $73,5\% \pm 12,7\%$ 84 hónapnál. A szekunder nyitvamaradási arány 100% volt 1 évnél, $88,0\% \pm 7,0\%$ 4 évnél, illetve $88,0\% \pm 7,0\%$ 84 hónapnál. A stent beültetés nélküli PTA csoportban a primer nyitvamaradási arány $97,2\% \pm 3,6\%$ volt egy évnél, $86,5\% \pm 11\%$ volt 4 évnél, és $79,1\% \pm 11\%$ 84 hónapnál. A stent beültetéssel kombinált PTA csoportban a leghosszabb utánkövetési idő 74 hónap volt. A primer nyitvamaradási arányok az alábbiak szerint alakultak: $96,0\% \pm 2,5\%$ egy évnél, $88,2\% \pm 5,3\%$ 4 év után, míg $58,1\% \pm 12\%$ 74 hónap után. A Log-Rank teszt nem igazolt szignifikáns különbséget a stent beültetéssel kombinált (n=84), vagy anélkül végzett PTA (n=34) primer nyitvamaradási arány között (p=0,825). A Log-Rank teszt a szekunder nyitvamaradási arányokban sem igazolt szignifikáns különbséget a stent nélküli és stent

beültetéssel kombinált PTA között ($p=0,680$).

Az arteria anonyma percutan intervenciók eredményei

Minden beavatkozás, 5 eset (6,5%) kivételével technikailag sikeres volt. Így a kezdeti primer technikai sikerráta 93,5% volt a beavatkozások számára vetítve. Összesen 28 (36,4%) PTA és 49 (63,6%) stent beültetés történt.

A tágitás és/vagy stent implantáció utáni kontroll DSA összesen 6 (7,8%) esetben mutatott 50%-nál nagyobb reziduális stenosiszt, amelyet ballonos utótágítással oldottunk meg. A primer AA beavatkozással együlésben 13 (16,9%) esetben végeztük egyéb supraaorticus ér plasztikáját. Primer klinikai sikerrátát 58 tünetes betegünk közül 57 esetben értünk el, amely 98,3%-os primer neurológiai sikerrátát képvisel, az alábbi eloszlásban: 32 betegünk tünetmentessé vált, míg 25 páciensünk neurológiai deficitjei enyhültek. Egyetlen beteg sem vált tünetessé 19 asymptomaticus betegünk közül a beavatkozást követő első 48 órában.

A postprocedurális első 30 napban nem regisztráltunk major stroke-ot, halálozást, vagy myocardialis infarctust. Sem aortadissectio, sem pedig supraaorticus erek dissectiója nem történt az intervenció alatt. Összesen két (2,6%) minor neurológiai szövődmény fordult elő, két TIA formájában: egy

baloldali tranziens hemiparesis és egy rövid idejű eszméletvesztés történt, mindkét esetben a tünetek a beavatkozást követő két órán belül oldódtak. A beavatkozás helyéhez köthető punctiós szövődmények négy (5,2%) esetben fordultak elő, és ágyéki haematoma kialakulásához vezettek, közülük egy (1,3%) esetben volt szükség sebészi evacuatióra. Egy esetben (1,3%) kéz és kezujjak zsibbadása, és fájdalma jelentkezett, majd múlt el reziduális tünet nélkül.

Az átlag nyomkövetési idő 42,3 hónap volt (2-103 hónapos tartományban). Beteginterjú és klinikai mérésekből álló utánkövetési adat 65/72 (90,3%) betegnél elérhető, amely 68/77 (88,3%) beavatkozást reprezentál. 5/65 betegünkél (7,6%) a kontrollvizsgálat radialis pulzus hiányát derítette fel, míg 10/65 (15,4%) betegünkél nagyobb, mint 30 Hgmm-es felsővégtagi vérnyomáskülönbséget igazolt, közülük kilenc betegnél (13,8%) fejlődött ki releváns neurológiai tünet, amely kimerítette a kontroll angiográfiára való beválogatás kritériumait. A kilenc beteg CDS vizsgálata során 8 esetben szignifikáns szűkület, míg 1 esetben occlusio gyanúja merült fel. Diagnosztikus angiográfiát így összesen 9 esetben végeztünk. Szignifikáns restenosis négy betegnél igazolódott (5,2%), míg re-occlusio egy esetben (1,3%). Mind az öt eset a symptomaticus betegcsoportban került kimutatásra és sikeres megismételt PTA-t végeztünk, egy esetben stent beültetéssel

kombinálva. A további utánpótlás nyitott ereket mutatott. A kumulált primer nyitvamaradási arány 100% volt 12 hónapnál, $98 \pm 1,6\%$ 24 hónapnál, és $69,9 \pm 8,5\%$ 96 hónapnál. A veszélyeztetett betegek száma 56 volt 12 hónapnál, 47 beteg 24 hónapnál és egy beteg 96 hónapnál. A kumulatív szekunder nyitvamaradási arány 100% volt 12 és 24 hónapnál, és $81,5 \pm 7,7\%$ 96 hónapnál. A szekunder nyitvamaradási arányra számított veszélyeztetett betegek száma 56 volt 12 hónapnál, míg 47 beteg 24 hónapnál és egy beteg 96 hónap utánpótlási időnél. Log-Rank tesztet végezve nem igazoltunk szignifikáns különbséget a stent implantációval illetve stent implantáció nélküli, kizárólag PTA-val kezelt léziók primer és szekunder nyitvamaradási aránya között ($p=0,79$).

Az utánpótlásunk folyamán 6 beteg hunyt el a beavatkozással összefüggésbe nem hozható betegségben.

Következtetések

A proximalis arteria carotis communis intervenciókból levont következtetések

Az elmúlt három évtizedben a supraaorticus ereken végzett transluminaris angioplasticák az extrathoracicus behatolásból végzett sebészi terápiával összevethető kockázatú, és ahhoz

hasonlóan kiváló sikerrátájú és nyitvamaradási aránnyal jellemezhető beavatkozásokká fejlődtek. Intézetünkben készült retrospektív analízisünk megjelenése után négy évvel is egyedülálló a magában foglalt betegek számát (147), ezáltal pedig az általa hordozott tapasztalatot tekintve. Közleményünk a nemzetközi releváns irodalomban valaha is leírt esetszámnál tízszer nagyobb betegcsoporton szerzett tapasztalatot ismertet, így pedig megkerülhetetlen ajánlássá válik a pACC léziók terápiás alternatíváit fontolóra vevő érsebészek és intervenciós radiológusok számára. Tapasztalatunk szerint a pACC percutan transluminaris angioplasticája stent beültetéssel, vagy anélkül technikailag és neurológiailag kiemelkedő sikerrátájú, biztonságos beavatkozás, amely a műtéti megoldások alternatívájából az elsődlegesen választott terápiás opcióvá fejlődött az elmúlt évek során, míg a sebészi kezelés indikációs köre a percutan technikákkal átjárhatatlan szűkületek kezelésére korlátozódott.

Az arteria anonyma intervenciókból levont következtetések

A nemzetközi releváns irodalomban hozzáférhető négy, kizárólag AA intervenciók tapasztalatát bemutató publikációból a két legnagyobb esetszámú a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján készült, összesen 166

AA intervenció anyagát felölelve. Mindkét nagy esetszámú tanulmány Level B evidenciát nyújt és jól illusztrálja azt a nemzetközi irodalomban megosztott tapasztalatot, amely szerint a transfemorális arteria anonyma intervenciója stentbeültetéssel vagy anélkül a sebészi beavatkozással összehasonlítva kevésbé invazív, jó sikerrátájú, biztonságos, napjainkban elsődlegesen választott terápiás beavatkozás. Legutóbbi tanulmányunk jelentőségét mutatja, hogy a 2013-as CIRSE ajánlásban is helyet kapott.

Eredményünk az intervenciók radiológusok és érsebészek döntéshozatalában nyújthat segítséget, és orientálja a belgyógyászokat, angiológusokat és háziorvosokat a terápiás alternatívák megválasztásában.

A disszertációhoz felhasznált tudományos közlemények

1. **Paukovits TM**, Nemes B, Hüttl K, Bérczi V: Az arteria anonyma szűkületeinek minimálisan invazív, endovascularis terápiája sikeres és biztonságos. Orv Hetil. 2011 Oct 23;152(43):1745-1750
2. **Paukovits TM**, Lukács L, Bérczi V, Hirschberg K, Nemes B, Hüttl K: Percutaneous endovascular treatment of innominate artery lesions: a single-centre experience on 77 lesions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010 Jul; 40(1): 35-43. **IF: 2,919**
3. **Paukovits TM**, Haász J, Molnár A, Szeberin Z, Nemes B, Varga D, Hüttl K, Bérczi V, Léránt G: Transfemoral endovascular treatment of proximal common carotid artery lesions: a single-center experience on 153 lesions. J Vasc Surg 2008 Jul; 48(1): 80-87. **IF: 3,770**